



Kliniğimizde Tanı Alan Mesane Ürotelyal Karsinom Olgularının Histopatolojik Değerlendirilmesi

Histopathological Evaluation of Patients with Bladder Urothelial Carcinoma Diagnosed in Our Clinic

Oğuzhan Okcu¹, Kemal Behzatoğlu²

Öz / Abstract

Amaç: Çalışmamızda mesanenin en sık görülen kanserleri olan ürotelyal karsinomların (ÜK) yaş, evre, derece ve cinsiyete göre dağılımları ile ÜK'larda varyantların evre ve cinsiyete göre izlenme oranları araştırılmıştır.

Yöntemler: Patoloji kliniğimizde 2010-2015 yılları arasında tanı alan ÜK olguları elektronik veri tabanından tarandı. Her bir olgu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflaması dikkate alınarak tekrar incelenmiş; olgular derece, evre ve eşlik eden ÜK varyantları açısından taranmış ve bu verilere ek olarak cinsiyet ve yaş bilgileri elektronik veri tabanından elde edilmiştir.

Bulgular: 2010-2015 yılları arasında bölümümüzde ÜK tanısı almış 1081 hastaya ait 1355 biyopsi materyalinden çoğunluğunu nüks olguların oluşturduğu 676 olgu çalışma dışı bırakılarak toplamda 679 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. DSÖ 2004 ÜK sınıflaması ve İngilizce yazılı literatürde yeni tanımlanmış varyantlar açısından mesane ÜK olguları tarandığında 153 olguda (%22,5) biyopsi alanının en az %10 kadarını oluşturan ÜK varyantı tespit edilmiştir. Çalışmamızda skuamöz, glanduler ve küçük hücreli, mikropapiller, sarkomatoid, lenfoepitelyoma benzeri, nested, büyük nested, büyük hücreli nöroendokrin, plazmasitoid, pleomorfik, trofoblastik, rabdoid, kordoid ve andiferansiye olmak üzere 15 farklı ÜK varyantı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız ülkemizde bugüne kadar yapılmış en geniş ürotelyal karsinom olgu serisi olduğu için cinsiyet, tanı alma yaşı, evre ve histolojik varyantların bulunma oranlarını içeren verilerin anlamlı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Mesane, ürotelyal karsinom, varyantlar

Objective: In our study, the age and gender of patients and the stage and grade of conventional bladder urothelial carcinoma (UC) and bladder UC variants were investigated.

Methods: Patients with UC diagnosed in our pathology clinic between 2010 and 2015 were identified using an electronic database. They were re-examined according to the World Health Organization 2004 (WHO) classification system, and the grade and stage of UC and concomitant UC variants were documented for each patient. In addition to these data, the age and gender of each patient were obtained from the electronic database.

Results: Between 2010 and 2015, 1355 biopsies from 1081 different patients were present with the diagnosis of UC. Totally, 676 patients with recurrence were excluded. Finally, 679 patients were included. When all patients were screened in terms of newly identified variants in the WHO 2004 classification system, 153 patients (22.6%) had UC variants, forming at least 10% of the biopsy specimen. We identified 15 UC variants: squamous differentiation, glandular differentiation, and small cell, micropapillary, sarcomatoid, lymphoepithelioma-like, nested, large nested, large cell neuroendocrine, plasmacytoid, pleomorphic, trophoblastic, rhabdoid, chordoid, and undifferentiated carcinomas.

Conclusion: Our study is the largest case series on UC in Turkey. Due to the large number of patients, we believe that the results reflect the present status of the frequency and stage of UC variants and the gender and age of patients at diagnosis.

Keywords: Urinary bladder, urothelial carcinoma, variants

Bu çalışma Uzm. Dr. Oğuzhan Okcu'nun tıpta uzmanlık tezinden hazırlanmıştır.

This study was prepared from Oğuzhan Okcu's thesis of specialty in medicine.

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Rize, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence:
Oğuzhan Okcu
E-mail: oguzhanokcu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 06.03.2017

© Copyright 2017 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine
www.istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Mesane kanserleri tüm dünyada 9. en sık, üriner sistemin ise en sık tanı alan kanserleridir. Ülkeler arasında ve aynı ülkenin şehirleri arasında insidansı değişmekte olup az gelişmiş ülkelerde gelişmiş ülkelere göre insidans %70 daha azdır (1). Dünya genelinde mesane kanserlerinin çok büyük bir kısmını ürotelyal karsinomlar (ÜK) oluştursa da özellikle *Schistosomanın* endemik olduğu Afrika ülkelerinde skuamöz hücreli karsinomlar da sıklıkla izlenmektedir (2).

Mesane kanserleri, hastaların çok büyük bir kısmında kronik seyrettiği, uzun süreli takip ve tedavi gerektirdiği için dünya genelinde maliyeti en yüksek tümör gruplarından biri olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde insidans yüksek olsa da gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde mortalitenin daha yüksek olması, ülkelerin sağlık sistemleri için yüksek maliyet oluşturmaktadır (3-5).

Sigara en sık etyolojik etken olarak bildirilmiş olup sigara bağımlılığının yüksek olduğu ülkelerde mesane kanserleri insidansı da yüksek saptanmaktadır. Dünya genelinde mesane kanserleri erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülmeyle birlikte son yıllarda kadınlarda sigara bağımlılığının yükselmesi sebebiyle mesane kanseri insidansında da artış saptanmaktadır (6).

Mesane kanserleri, olguların histolojik derecesi ve invazyon durumlarına göre sınıflandırılmaktadır. Olguların yaklaşık %70'i lamina propriaya sınırlı olup, %30'u kas invazyonu göstermekte-

Tablo 1. Mesane ürotelyal karsinom olgularında cinsiyet, yaş ve evre dağılımı

	Sayı			%	Yüzde		Ort. Yaş	
	E	K	Toplam		E	K	E	K
Düşük dereceli PTA	246	40	286	42,12	%86	%14	62,3	61,84
Yüksek dereceli PTA	63	10	73	10,75	%86,3	%13,7	64,39	65,3
PT1	168	26	194	28,57	%86,6	%13,4	66,19	70,15
PT2	97	12	109	16,05	%89	%11	65,52	70,75
PT4	1	0	1	0,15	%100	0	71	-
In situ	4	0	4	0,59	%100	0	61,25	-
DMPUN	10	2	12	1,67	83,3	16,7	62,8	56
Toplam	589	90	679	%100	%86,7	%13,3	64,2	66

E: erkek; K: kadın; DMPUN: düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi

dir (7). Özellikle invazyon gözlenen olgularda mesanenin yüksek metaplastik değişim kapasitesi ve kloaka, allantois ve mezonefrik kanal gibi farklı embriyolojik yapılardan köken alması sonucu klasik ÜK morfolojisinin dışında farklı histolojiler de sıklıkla saptanmaktadır (8-11). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflamasında 13 farklı varyant tanımlanırken günümüzde 22 ÜK varyantı kabul edilmektedir (11, 12). Varyantlar kendi aralarında prognoz ve tedavi yaklaşımları açısından ciddi farklılıklar göstermekte ve ayrıcı tanı açısından da zorluk oluşturmaktadırlar (7).

Biz çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında bölümümüzde ÜK tanısını ilk kez almış olguların yaş, evre, histolojik derece ve varyant dağılımını araştırmayı hedefledik.

Yöntemler

2010-2015 yılları arasında Tıbbi Patoloji laboratuvarımızda mesane transüretal rezeksiyon (TUR) biyopsi materyallerinde ÜK tanısı almış olguların elektronik veri tabanından listesi tarandı. Blok ve lam arşivinden tamamının mevcut hematoksilen eozin (H&E) ve immünohistokimyasal belirteç boyalı preparatları çıkartılarak, preparatların tamamı tekrar incelendi. Çalışmada hastaların ilk tanıları değerlendirilmeye alınmış olup çalışma yıllarından (2010) önce tanı almış nüks olguları, çalışmaya alınan olguların nüksleri, parafin blok ve lamlarına ve yeterli klinik bilgilerine ulaşılamayan olgular ile bölümümüze gelen konsültasyon olguları çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait klinik bilgiler elektronik veri tabanından ve hasta raporlarından elde edildi. Tüm olguların tanıları DSÖ 2004 ürogenital sistem tümörleri sınıflamasına göre yapıldı (13). Ürotelyal karsinom varyantlarının tanımlarında ise DSÖ 2004 sınıflaması ve son yıllarda tanımlanan genel konsensus sağlanmış varyantlar dikkate alındı (13, 14). Biyopsi alanının en az %10 kadarında ÜK varyant alanı saptanan olgular ÜK varyantı olarak kabul edildi. Birden fazla sayıda varyantın izlendiği olgulara en yüksek yüzdeye sahip olan varyant tanısı verildi. Tümör evresi, Amerika Kanser Derneğinin 2010 yılındaki sınıflamasına göre yapıldı (15).

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 ((Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca olarak verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmaları sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında Student t Test, sağlanmadığında Mann-Whitney U test ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok

grup karşılaştırmaları sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağladığından OneWay ANOVA testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Tukey testi ile incelendi. Gruplarda oranların analizi Ki Kare ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmaya katılan olgulardan biyopsi işlemi öncesi sözlü onam alınmıştır.

Bulgular

Bölümümüzde 2010-2015 yılları arasında 1081 hastaya ait 1355 mesane TUR biyopsisi incelendi. Çoğunu nüks olgularının oluşturduğu 676 hasta çalışma dışı bırakılarak çalışma kriterlerini sağlayan 679 olgu tespit edildi. Olguların yaş, cinsiyet, evre ve dereceleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Olguların 589'u erkek (%86,7), 90'ı kadın (%13,3) olup yaş ortalamaları sırasıyla $64,2 \pm 11,4$ ve $66,0 \pm 15,0$ 'dir. En düşük yaş 16, en yüksek yaş 92'dir. İstatistiksel incelemede erkek ve kadın hastaların yaş ortalamalarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,079$).

Olguların 298'i (%43,8) düşük dereceli, 381' (%56,2) yüksek derecelidir. Düşük dereceli (DD) karsinomların yaş ortalaması yüksek dereceli (YD) karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p < 0,001$).

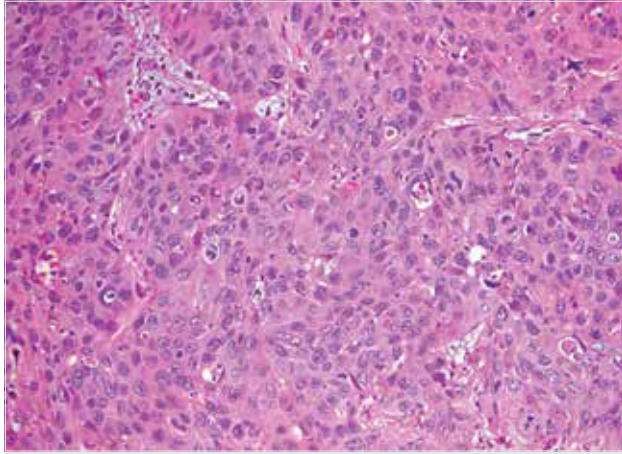
Evrelere göre yaş ortalamaları incelendiğinde pTa olgularında $62,8 \pm 12,4$, pT1 olgularında $66,7 \pm 11,3$, pT2 olgularında $66,1 \pm 10,3$, İn situ karsinom olgularında $61,3 \pm 20,2$ olarak saptanmıştır. PTA grubunun yaş ortalaması pT1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,001$).

DSÖ 2004 ÜK sınıflaması ve yeni tanımlanan varyantlar açısından mesane ÜK olguları tarandığında biyopsi alanının en az %10 kadarını oluşturan 153 olguda (%22,5) ÜK varyantı tespit edilmiştir. Çalışmamızda skuamöz, glanduler, küçük hücreli, mikropapiller, sarkomatoid, lenfoepitelyoma benzeri, nested, büyük nested, büyük hücreli nöroendokrin, pleomorfik, trofoblastik, plazmasitoid, rabdoid, kordoid ve andiferansiye olmak üzere 15 farklı ürotelyal karsinom varyantı saptanmıştır (Resim 1-7). Olguların yaş, cinsiyet, evre ve oranları tablo 2'de belirtilmiştir. En sık rastlanan varyantlar skuamöz hücreli ve mikropapiller olurken büyük hücreli andiferansiye, dev hücreli, osteoklastın zengin dev hücreli, berrak hücreli, pleomorfik dev hücreli, asiner/tubuler tip ve mikrokistik varyant ÜK olgusu izlenmemiştir.

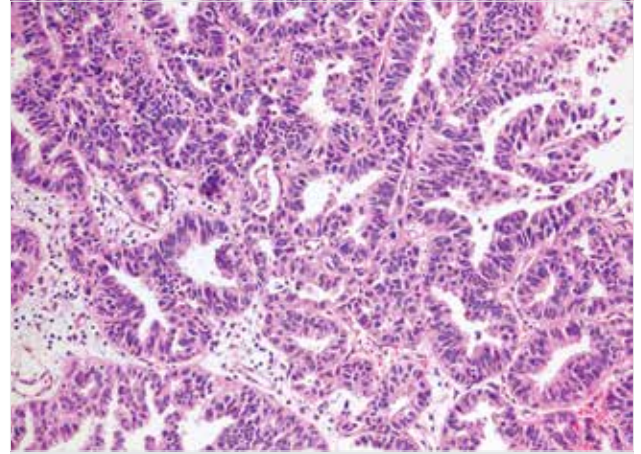
Tablo 2. Mesane ürotelyal karsinom varyantlarının cinsiyetlere göre yaş, evre ve tüm ürotelyal karsinomlar içindeki yüzdeleri

Ürotelyal karsinom varyantları	K				E				Genel %
	Sayı	PT1	PT2	Yaş	Sayı	PT1	PT2	Yaş	
Skuamöz	7	4	3	72,85	40	16	24	66,3	%6,92
Glandüler	1	1	-	60	12	6	6	62,8	%1,91
Küçük hücreli	1	1	-	92	5	1	4	68,16	%0,88
Mikropapiller	4	2	2	65,25	19	11	8	66,57	%3,38
Sarkomatoid	-	-	-	-	5	3	2	66,4	%0,73
Lenfoepitelyoma benzeri	1	-	1	80	2	-	2	61	%0,44
Nested	3	1	2	79	15	5	10	66,13	%2,65
Büyük nested	3	3	-	67	11	5	6	62,81	%2,06
B.Hücreli NED	-	-	-	-	2	1	1	69,5	%0,29
Pleomorfik	1	1	-	83	10	3	6	67,9	%1,62
Trofobastik	-	-	-	-	1	1	-	78	%0,14
Plazmasitoid	-	-	-	-	2	-	2	62	%0,29
Rabdoid	-	-	-	-	2	1	1	57	%0,29
Kordoid	-	-	-	-	3	1	2	63,3	%0,44
Andiferansiye	-	-	-	-	3	2	1	71,6	%0,44
Toplam	21	13	8	-	132	56	75	66,6	-

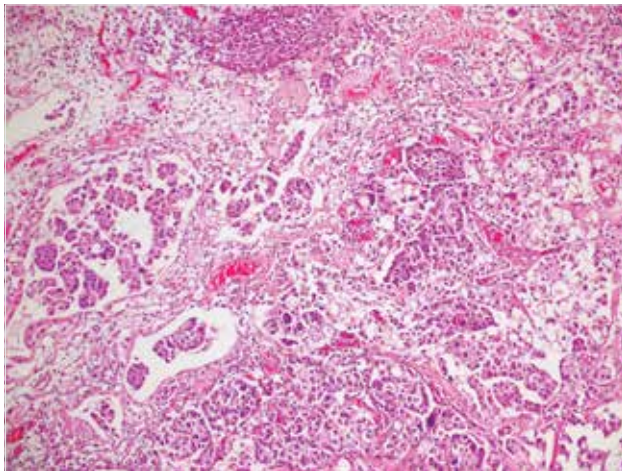
E: erkek; K: kadın; NED: nöroendokrin diferansiyasyon



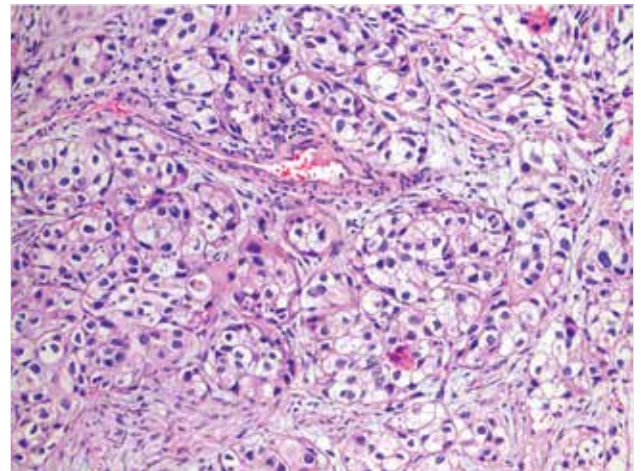
Resim 1. Mesane ürotelyal karsinom, skuamöz varyant (H&E X 200)



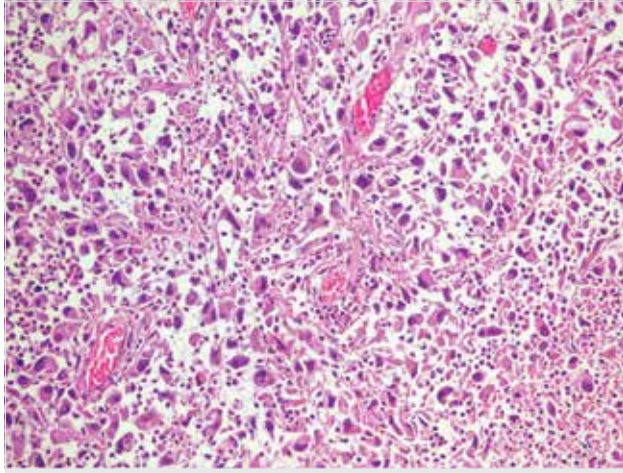
Resim 2. Mesane ürotelyal karsinom, glandüler varyant (H&E X 200)



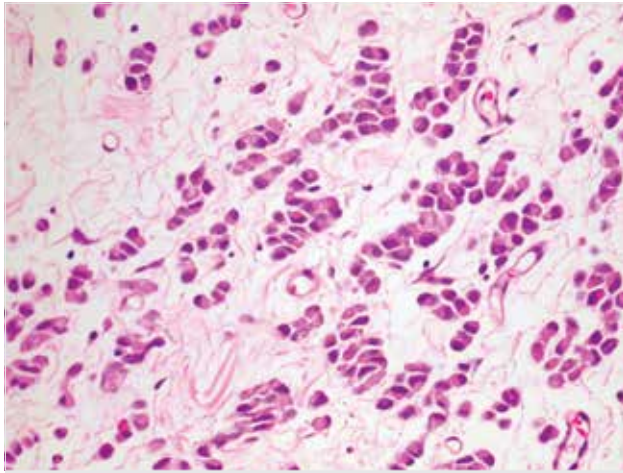
Resim 3. Mesane ürotelyal karsinom, mikropapiller varyant (H&E X 200)



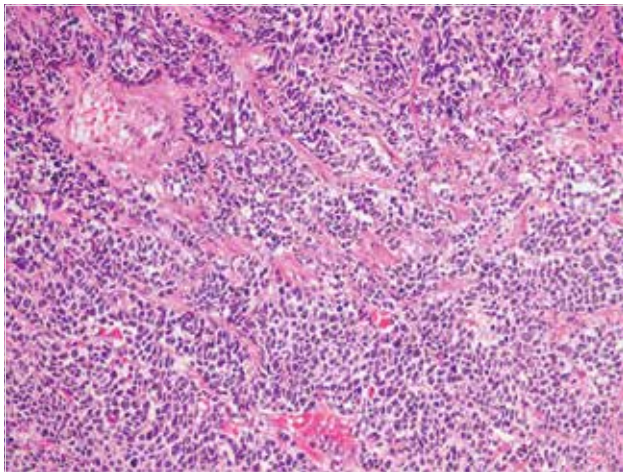
Resim 4. Mesane ürotelyal karsinom, nested varyant (H&E X 200)



Resim 5. Mesane ürotelyal karsinom, rabdoid varyant (H&E X 200)



Resim 6. Mesane ürotelyal karsinom, plazmasitoid varyant (H&E X 200)



Resim 7. Mesane ürotelyal karsinom, küçük hücreli varyant (H&E X 200)

İstatiksel incelemede varyant içeren ve içermeyen invaziv mesane karsinomu hastalarının yaş ortalamalarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,954$).

Tüm pT1 ve pT2 olgularında varyant bulunma oranları istatistiksel olarak incelendiğinde pT2 olan hastaların varyant bulunma oranı pT1 hastalarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$)

Tartışma

Mesane kanserleri tüm dünyada 9. en sık kanser olup 2012 yılında 430.000 olgu yeni tanı almıştır (4). Az gelişmiş ülkelere göre %70 daha az olup erkeklerin en sık 4. kadınların en sık 10. kanseridir (3). Kuzey Afrika ülkelerinde endemik şistozomiyazis nedeniyle skuamöz hücreli karsinom daha sıklıkla izlenirken batı ülkelerinde %95 kadarını ürotelyal karsinom oluşturmaktadır (2, 4, 16).

Ülkemizde erkeklerde mesane kanserleri, solunum sistemi kanserleri (%23,3) ve prostat kansinonlarının (%12,9) ardından %7,9 ile en sık saptanan üçüncü kanserlerdir. 2002 yılında 12,4/100.000 olan insidansı 2010 yılında hızla artarak 20,7'ye yükselmiştir. Bu artışın sebebi, sigara kullanımının ve kanserojen maddelerle temasın artması ve ulusal kanser istatistiklerinin daha iyi tutulması gibi sebeplerden kaynaklanmış olabilir. Kadınlarda ise mesane kanserleri en sık saptanan on kanser arasında izlenmemiştir (17).

Dünya genelinde mesane kanserleri erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sıklıkla izlenmektedir. Ancak İspanya, İtalya ve Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinde bu oran 6 kata kadar ulaşmaktadır (18). Bizim çalışmamızda 679 olgunun %86,7'si erkek, %13,3'ü kadın olmak üzere erkeklerde kadınlardan 6,5 kat daha fazla oranda mesane karsinomu saptanmıştır.

Mesane karsinomlarında ortalama tanı alma yaşı 67 olup genç erişkinlerde ve çok daha nadir olarak çocuklarda da mesane kanserlerine rastlanılmaktadır (2, 6, 8). Çalışmamızda erkeklerin ortalama yaşı $64,2\pm 11,4$ kadınların $66,0\pm 15,0$ olup genel yaş ortalaması $64,4\pm 11,9$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda erkeklerin kadınlara göre yaklaşık 2 yıl daha erken tanı almasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,079$).

Olguları yüksek ve düşük dereceli olarak incelediğimizde 298'i (%43,8) DD'li, 381'i (%56,2) YD'li olarak tanı almıştır. DD'li olguların tanı alma yaş ortalaması $62,3\pm 12,8$ iken YD'li olguların $66,1\pm 11,0$ olarak saptanmıştır. İstatiksel olarak incelendiğinde DD'lerin yaş ortalaması YD'lere göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,01$)

Evrelere göre değerlendirildiğinde pTa'lı ÜK'larda tanı alma yaşı $62,8\pm 12,4$, pT1'li ÜK'larda $66,7\pm 11,3$, pT2'li ÜK'larda $66,1\pm 10,3$ ve insitu ürotelyal karsinomlarda $61,3\pm 20,2$ olarak izlenmiştir. pTa (invaziv olmayan) evresindeki hastaların tanı alma yaşı pT1 ve pT2 evresindeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. İnvaziv (pT1 ve pT2) ve invaziv olmayan (pTa) tümörler ile DD'li ve YD'li tümörler arasındaki tanı alma yaşlarının farklı olmasının birçok sebebi olabilir. En önemli sebep pTa (büyük bölümünü DD'li ÜK oluşturmakta) ve YD'li pT1-2'nin tümörögenез açısından farklı yollardan gelişmeleridir (10, 19-24). İkinci bir sebep de DD'li ÜK'ların yaklaşık olarak %5-10'unun yıllar içinde nükslerinde YD'li lezyonlara progresyon göstermelerinden kaynaklanması olabilir. Benzer şekilde insitu ÜK olgularının tanı alma yaşları ($61,3\pm 20,2$), pT1 ($66,7\pm 11,3$) ve pT2 ($66,1\pm 10,3$) hastalarının tanı alma yaşlarına göre yaklaşık beş yıl daha erken olması insitu karsinom olgularının zamanla invaziv karsinomlara progresyon gösterdiğini desteklemektedir.

Çalışmadaki en önemli sonuçlardan birisi de DD'li invaziv olmayan ÜK oranının %42,12 ile literatüre göre düşük bulunmasıdır. Bu

durumun sebepleri arasında ÜK derecelendirmesinin patolojlar arasında farklılık gösterebilmesi (25), çoğu tümörün mikst derece (yüksek + düşük dereceli) göstermesi ve çok ayrıntılı inceleme sonucunda DD'li lezyonlara eşlik eden YD'li komponentin saptanabilmesi yer alabilir.

DSÖ 2004 ürotelyal karsinom sınıflaması ve yeni tanımlanan varyantlar açısından invaziv karsinomlar tarandığında biyopsi alanının en az %10 kadarını oluşturan toplamda 153 olguda ÜK (%22,5) varyantı tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki %25-40 ile karşılaştırıldığında biraz düşük olduğu görülmektedir. Bu farkın farklı çalışmalarda varyant tanısı için gerekli minimum varyant alanının ne kadar olması gerektiği hakkında kesin bir veri olmaması ve farklı çalışmalardaki olguların evrelerindeki dağılım farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca bu durum ülkemiz ÜK olgularının bir özelliği de olabilir. Çünkü bu çalışma ülkemizde bugüne kadar yapılmış en geniş olgu serisini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık skuamöz diferansiyasyon rastlanırken bunu mikropapiller ve nested varyantlar izlemektedir. Büyük nested (%2,06) olgu oranımız ise literatürden yüksektir.

Ürotelyal epitel embriyolojik gelişim sırasında kloaka, allantois ve mezonefrik kanal gibi farklı embriyolojik yapılardan köken almaktadır (8-11). Farklı yapılardan köken almasının yüksek metaplastik değişim kapasitesine ve varyantların oluşmasına sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Varyantlar klasik ÜK morfolojisinin yanında çok farklı diferansiyasyon göstermeleri nedeniyle tanısız zorluk oluşturabildikleri gibi prognostik belirteç olarak da oldukça önemlidir.

Çalışmamızda varyant izlenen olguların tamamı invaziv ve yüksek derecelidir. İstatistiksel incelemede pT2 evresindeki hastalarda varyant izlenme oranı pT1'lere göre yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$). Tümörün evresi arttıkça varyant izlenme oranlarının artması; invaziv tümörlerin farklı diferansiyasyonlar gösterebilme kapasitesine işaret edebileceği gibi; aynı zamanda varyant içeren tümörlerin invazyon kapasitesinin daha yüksek olabileceğini de göstermektedir. Varyant içeren lezyonların, konvansiyonel ÜK'lara göre daha kötü prognozlu seyretmesi ve birçok yazar tarafından (26-29) erken evrelerde dahi sistektomi ve kemoradyoterapi rejimlerinin birlikte uygulanmasının önerilmesi bu olguların tanınmasının önemini ortaya koymaktadır.

ÜK'ların gelişiminde düşük ve yüksek dereceli lezyonlarda hayvan deneyleri ile de desteklenmiş farklı yollar tariflenmiştir. Yüksek dereceli lezyonlar, düşük derecelilere göre oldukça farklı olup, histolojik ve moleküler olarak daha heterojendir (10). Bu heterojenite nedeniyle hedefe yönelik tedavide zorluklar yaşanmakla beraber bazı olgularda yeni tedavi olanakları da araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda konvansiyonel ÜK ve mikropapiller varyantta Human Epidermal Receptor Protein-2 aşırı salınımı saptanmış ve hedef tedaviye aday olabilecekleri belirtilmiştir (30).

Sonuç

Mesane TUR biyopsi materyallerinin raporlanmasında derece, evre, anjiolenfatik invazyon vb. parametrelerin yanında tümörde eğer mevcutsa varyant alanı yüzdesi ile verilmelidir. Küçük hücreli, lenfoepitelyoma benzeri ve mikropapiller gibi bazı varyantlarda

tedavi yaklaşımları ve prognoz farklılık gösterdiği gibi olgularda gelişebilecek metastatik lezyonlar pür varyant morfolojisi ile olabilir. Hem tedavi ve takip modalitelerini etkilemesi hem de takipler sırasında gelişebilecek metastatik lezyonların tanısız zorluk oluşturmaması için patoloji raporlarında varyantlar bildirilmelidir.

2004 DSÖ sınıflamasında 13 varyant tanımlanırken günümüzde 22 kabul edilmiş varyant vardır. Tanımlanmış bu varyantların tamamının birbirinden çok farklı olduğunu söylemek oldukça zor olup tanınların tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. Bazı varyantların histolojik ve prognostik özelliklerinin benzer olmasından dolayı birçok varyantın ortak isimler altında toplanmasının daha iyi olacağını düşünüyoruz. Örneğin, "büyük hücreli andiferansiye karsinom", "osteoklastlardan zengin andiferansiye karsinom", "pleomorfik dev hücreli karsinom" ve "andiferansiye karsinom" olgularının "andiferansiye karsinom" adı altında, "nested varyant", "tübüler/asiner varyant", "mikrokistik varyant" ve "glandüler diferansiyasyon" alt tipleri ise "glandüler varyant" adı altında toplanabilir. Buna benzer örnekler artırılabilir. ÜK'lardaki bu histolojik heterojenite nedeniyle her DSÖ sınıflamasında yeni varyantlar ve isimlendirmeler olacak gibi görünmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız retrospektif olup arşivimizdeki ürotelyal karsinom olgularının lam ve blokları kullanıldığı için etik kurul başvurusu yapılmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmamıza 679 olgu dahil edilmiş olup her hastadan biyopsi işlemi öncesinde sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.O., K.B.; Tasarım - O.O., K.B.; Denetleme - O.O.; Kaynaklar - O.O.; Malzemeler - K.B.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - K.B., O.O.; Analiz ve/veya Yorum - O.O., K.B.; Literatür taraması - O.O., K.B.; Yazıyı Yazan - O.O.; Eleştirel İnceleme - K.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar fikir çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

Ethics Committee Approval: Since our study was retrospective and the slide and blocks of urothelial carcinoma cases in our archive were used, no ethics committee was applied

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - O.O., K.B.; Design - O.O., K.B.; Supervision - O.O.; Resource - O.O.; Materials - K.B.; Data Collection and/or Processing - K.B., O.O.; Analysis and/or Interpretation - O.O., K.B.; Literature Search - O.O., K.B.; Writing - O.O.; Critical Reviews - K.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support

Kaynaklar

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90. [CrossRef]

2. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 97-111.
3. Eser S, Ozdemir R. Dünya ve Türkiye'de mesane kanseri epidemiyolojisi. *Bull Urooncol* 2012; 11: 1-9.
4. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin*. 2015; 29: 177-89. [CrossRef]
5. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014; 66: 59-73. [CrossRef]
6. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu'. 2010. Yayın No: 803.
7. Tuna B, Yörükoğlu K, editors. Üropatoloji. İzmir: Kongre Kitabevi; 2016.
8. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 11th ed. Philadelphia: Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Reuter VE, Al-Ahmadie H, Tickoo SK. Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.p.971-80.
10. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cordo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010; 28: 401-8. [CrossRef]
11. Behzatoğlu K. Recently described and new variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder, overview of the variants. Do we need a new classification? *Bull Urooncol* 2012; 11: 285-8.
12. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and non urothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009; 3: 193-8. [CrossRef]
13. Lopes-Beltran A, Knowles MA, Sauter G. Infiltrating urothelial carcinoma. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn A, editors. *World Health Organization of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004.p.93-109.
14. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathol* 2012; 44: 407-18. [CrossRef]
15. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1471-4. [CrossRef]
16. Jenkins-Holick DS, Kaul TL, Schistosomiasis. *Urol Nurs* 2013; 35: 163-70.
17. Başbara BB, Güler C, Yentür GK, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2015.p.32-3.
18. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 12-20. [CrossRef]
19. McBride OW, Swan DC, Santos E, Barbacid M, Tronick SR, Aaronson SA. Localization of the normal allele of T24 human bladder carcinoma oncogene to chromosome 11. *Nature* 1982; 300: 773-4. [CrossRef]
20. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amoros A, Tardon A, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3664-71. [CrossRef]
21. López-Knowles E, Hernández S, Malats N, Kogevinas M, Lloreta J, Carrato A et al. PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumours. *Cancer Res* 2006; 66: 7401-4. [CrossRef]
22. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, Dalbagni G, Fair WR, Fuks Z et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1251-6. [CrossRef]
23. Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G, Drobnjak M, Chartytonowicz E, Hy SX et al. Cooperative effects of p53 and pRb alterations in primary superficial bladder tumours. *Cancer Res* 1997; 57: 1217-21.
24. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell* 2000; 100: 387-90. [CrossRef]
25. Tuna B, Küçük Ü. Ürotelyal tümörlerde histolojik evreleme nasıl yapılmalı? *Bull Urooncol*, 2012; 11: 66-9.
26. Ehdäie B, Maschino A, Shariat SF, Rioja J, Hamilton RJ, Lawrance WT et al. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy. *J Urol* 2012; 187: 74-9. [CrossRef]
27. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Mod Pathol* 2003; 16: 1289-98. [CrossRef]
28. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gadaleanu V, Grabe M, Mansson W. The nested variant of urothelial carcinoma: A rare but important bladder neoplasm with aggressive behavior. Three case reports and review of the literature. *Urol Oncol* 2003; 21: 7-9. [CrossRef]
29. Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santiesteban FI, Mantilla-Morales A, Hernández-Hernandez DM. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract: A clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 1-5. [CrossRef]
30. Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costella BA, Tarrel RF et al. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. *Mod Pathol* 2014; 27: 758-64. [CrossRef]

Cite this article as: Okcu O, Behzatoğlu K. Histopathological evaluation of patients with bladder urothelial carcinoma diagnosed in our clinic. Istanbul Med J 2017; 18: 163-8.